



Левотироксин: кому, когда и как

Гипотиреоз – распространенное заболевание щитовидной железы. Наиболее эффективным способом его лечения признан левотироксин натрия – синтетический аналог тиреоидных гормонов. Целью заместительной терапии является восстановление физиологических функций щитовидной железы, а также всех органов и систем, нарушенных вследствие дефицита тиреоидных гормонов.

В рамках Научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями» 2 ноября 2022 г. состоялось выступление профессора, д.м.н., заведующей кафедрой эндокринологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, главного внештатного специалиста эндокринолога Минздрава России по Центральному федеральному округу, главного внештатного консультанта эндокринолога Управления делами Президента РФ, члена-корреспондента РАН Нины Александровны ПЕТУНИНОЙ, в котором подробно были рассмотрены вопросы применения левотироксина – синтетического левовращающего изомера тироксина.

Проблема йодного дефицита остается чрезвычайно актуальной для России. Так, медиана йодурии составляет менее 100 мкг/л¹.

Для решения проблемы в 2019 г. Минздравом России разработан и размещен проект федерального закона «О популяционной профилактике заболеваний, связанных с дефицитом йода», в котором предусмотрено поэтапное введение йодированной пищевой поваренной соли на территории РФ. Принятые на государственном уровне меры позволяют надеяться на снижение частоты встречаемости йододефицитных заболеваний в российской популяции.

Дефицит йода вызывает дисфункцию щитовидной железы и болезни обмена веществ. В условиях йодного дефицита, в зависимости

от степени тяжести, прежде всего увеличивается риск развития гипотиреоза, тиреотоксикоза, диффузного и узлового зоба, аутоиммунных заболеваний.

Согласно данным эпидемиологических исследований, распространенность первичного гипотиреоза в общей популяции колеблется от 3,8 до 4,6%.

Гипотиреоз чаще встречается у женщин, чем у мужчин, – 1,5–2,0 против 0,2%. Показатель заболеваемости увеличивается с возрастом. Так, в возрасте старше 60 лет она составляет 6,0% среди женщин и 2,5% среди мужчин².

Как известно, на функцию щитовидной железы влияют гормоны, которые вырабатывают гипоталамус и гипофиз. Соответственно, гипоталамус и гипофиз и вырабатываемые

ими гормоны составляют ось «гипоталамус – гипофиз – щитовидная железа».

В клинической практике чаще встречается первичный гипотиреоз, развивающийся вследствие поражения щитовидной железы, реже – вторичный и третичный, которые могут быть обусловлены различными повреждениями гипоталамо-гипофизарной системы. В условиях дефицита тиреоидных гормонов у пациентов наблюдаются снижение основного обмена, отеки (микседематозные отеки), повышение массы тела, дислипидемия, снижение липолиза, глюконеогенеза.

На сегодняшний день наиболее рациональным подходом к ведению пациентов с гипотиреозом является назначение заместительной терапии препаратами гормонов щитовидной железы.

¹ Global scorecard of iodine nutrition in 2021 // https://www.ign.org/cm_data/IGN_Global_Scorecard_2021_7_May_2021.pdf.

² Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002; 87 (2): 489–499.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

Согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов 2021 г. по лечению гипотиреоза, заместительная терапия левотироксином натрия показана в случае повышения уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови более чем 10 мЕд/л, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ в диапазоне 4–10 мЕд/л. При субклиническом гипотиреозе, у лиц старше 55 лет и при наличии сердечно-сосудистых заболеваний заместительную терапию левотироксином натрия проводят при хорошей переносимости и отсутствии данных о декомпенсации этих заболеваний на фоне лечения.

Далее профессор рассмотрела ряд случаев, характеризующих особенности диагностики и лечения гипотиреоза в реальной клинической практике.

Несмотря на доступные методы диагностики и доказанную эффективность заместительной терапии, отмечается высокая частота случаев некомпенсированного гипотиреоза – 20–40%.

К основным причинам неэффективности лечения можно отнести низкую комплаентность, несоблюдение правил дозирования и приема препаратов, наличие коморбидных состояний.

В отсутствие клинической и биохимической компенсации гипотиреоза на фоне больших доз (более 2 мкг/кг) левотироксина необхо-

димо исключить наличие желудочно-кишечной патологии^{3, 4}.

На биодоступность левотироксина натрия оказывает влияние инфицирование *Helicobacter pylori*. Установлено, что уровень ТТГ в сыворотке крови и потребность в левотироксине были значимо выше у пациентов с *H. pylori*, а эрадикационная терапия приводила к снижению уровня ТТГ и уменьшению дозы левотироксина. У некоторых пациентов после эрадикации *H. pylori* развивался артериальный тиреотоксикоз, что подтверждает роль инфекции в повышении потребности в препарате^{5, 6}.

Аутоиммунный гастрит характеризуется появлением аутоантител к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Касла и, как следствие, лимфоцитарной инфильтрации и атрофии собственных желез желудка, а также очаговой кишечной метаплазии. Развивающаяся при этом ахлоргидрия может нарушать всасывание левотироксина, приводя к декомпенсации заболевания и повышению потребности в больших дозах препарата.

Накопленные данные свидетельствуют об ассоциации атрофического гастрита с аутоиммунной патологией щитовидной железы. Так, около 13–42% пациентов с аутоиммунным тиреоидитом являются носителями париетальных антител. Примерно у 40% лиц с атро-

фическим гастритом имеет место аутоиммунный тиреоидит^{7, 8}. Установлено, что потребность в левотироксине натрия значимо выше у носителей париетальных антител⁹.

Целиакия также ассоциируется с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. Контролировать ее симптомы, а также потребность в левотироксине позволяет безглютеновая диета¹⁰.

Еще одной причиной снижения абсорбции левотироксина в тонкой кишке может быть непереносимость лактозы.

Синдром мальабсорбции является ожидаемым побочным эффектом бариатрических хирургических вмешательств. Потребность в левотироксине в раннем и отдаленном послеоперационных периодах может быть весьма вариабельной. С одной стороны, на фоне мальабсорбции нарушается всасывание левотироксина и повышается потребность в нем, с другой – значимое снижение массы тела сопровождается уменьшением потребности в левотироксине. Режим труда и график работы также могут влиять на степень компенсации гипотиреоза. В ряде исследований установлена связь уровня ТТГ и патологии щитовидной железы с ночным графиком работы. Уровень ТТГ был выше у работающих в ночную смену. Более высокий уровень ТТГ может быть обусловлен нарушением

³ De Carvalho G.A., Paz-Filho G., Mesa Junior C., Graf H. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: pitfalls on the replacement therapy for primary and central hypothyroidism in adults. Eur. J. Endocrinol. 2018; 178 (6): R231–R244.

⁴ Centanni M., Benvenega S., Sachmechi I. Diagnosis and management of treatment-refractory hypothyroidism: an expert consensus report. J. Endocrinol. Invest. 2017; 40 (12): 1289–1301.

⁵ Centanni M., Gargano L., Canettieri G., et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. N. Engl. J. Med. 2006; 354 (17): 1787–1795.

⁶ Bugdaci M.S., Zuhur S.S., Sokmen M., et al. The role of *Helicobacter pylori* in patients with hypothyroidism in whom could not be achieved normal thyrotropin levels despite treatment with high doses of thyroxine. *Helicobacter*. 2011; 16 (2): 124–130.

⁷ Checchi S., Montanaro A., Ciuoli C., et al. Prevalence of parietal cell antibodies in a large cohort of patients with autoimmune thyroiditis. *Thyroid*. 2010; 20 (12): 1385–1389.

⁸ Lahner E., Centanni M., Agnello G., et al. Occurrence and risk factors for autoimmune thyroid disease in patients with atrophic body gastritis. *Am. J. Med.* 2008; 121 (2): 136–141.

⁹ Checchi S., Montanaro A., Pasqui L., et al. L-thyroxine requirement in patients with autoimmune hypothyroidism and parietal cell antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008; 93 (2): 465–469.

¹⁰ Roy A., Laszkowska M., Sundström J., et al. Prevalence of celiac disease in patients with autoimmune thyroid disease: a meta-analysis. *Thyroid*. 2016; 26 (7): 880–890.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

циркадного ритма и цикла «сон – бодрствование», а также пищевого поведения¹¹.

К особым группам больных гипотиреозом относятся лица пожилого возраста. В соответствии с клиническими рекомендациями, у пациентов пожилого возраста терапию левотироксином натрия следует начинать с небольших доз с постепенным их повышением под контролем уровня ТТГ. Нормальный уровень ТТГ у лиц старше 65 лет несколько выше, чем у лиц моложе 65 лет, поэтому в качестве целевого может быть выбран более высокий показатель. В популяции пожилых без патологии щитовидной железы 97,5-ый перцентиль ТТГ составляет 7,5 мЕд/л.

Таким образом, у пациентов пожилого возраста рекомендуется придерживаться стратегии назначения малых стартовых доз левотироксина с последующей их титрацией. Приоритетным вопросом в данной популяции остается безопасность лечения, поскольку на фоне заместительной терапии высок риск развития субклинического тиреотоксикоза.

Определение субклинического гипотиреоза в течение долгого времени было дискуссионным. Сейчас под субклиническим гипотиреозом понимают преимущественно лабораторный синдром, характеризующийся повышением уровня ТТГ в сыворотке крови при нормальных уровнях свободного тироксина (св. Т4) и свободного трийодтиронина (св. Т3). В 2013 г. эксперты Европейской тиреологической ассоциации предложили следующие критерии оценки субклинического гипотиреоза: легкий – при уровне ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л, выраженный – при уровне ТТГ выше 10,0 мЕд/л. Заме-

стительную терапию левотироксином назначают при выраженном субклиническом гипотиреозе¹².

Диагностика субклинического гипотиреоза прежде всего заключается в оценке уровня ТТГ с помощью высокочувствительных методов. Через два-три месяца исследование повторяют для подтверждения стойкости нарушений. Требуется также исключить другие влияющие на уровень ТТГ факторы, такие как возраст, пол, раса, уровень потребления йода. При впервые выявленном повышении уровня ТТГ нужно помнить, что это может быть следствием ошибки лабораторного метода, особенно в случае несоответствия результатов анализа клинической картине и анамнезу. Необходимо проводить дифференциальную диагностику субклинического гипотиреоза с нетиреоидными заболеваниями, тиреоидитом, надпочечниковой недостаточностью, синдромом резистентности к тиреоидным гормонам.

Наличие клинических симптомов является одним из аргументов в пользу назначения заместительной терапии левотироксином. Субклинический гипотиреоз может сопровождаться снижением познавательных функций, памяти и внимания, порога развития депрессивных состояний, способствовать развитию дислипидемии, нарушений ритма сердца и проводимости и др.

В исследованиях последних лет оценивалась безопасность терапии субклинического гипотиреоза у пациентов разного возраста. У лиц моложе 70 лет терапия левотироксином ассоциирована с низким риском развития сердечно-сосудистых событий и фибрилляции предсердий, тогда как у пациентов более старшего возраста ее пре-

имущества были менее очевидны, чем риски. В более молодой когорте на фоне терапии улучшались показатели выживаемости¹³. Поэтому в рекомендациях по коррекции субклинического гипотиреоза, подготовленных экспертами Европейской тиреологической ассоциации в 2013 г., предложен алгоритм лечения с учетом возраста пациентов¹². Так, более активная тактика показана больным моложе 70 лет, с дополнительным контролем уровня ТТГ через шесть месяцев при значениях менее 10 мЕд/л. При сохранении уровня ТТГ менее 10 мЕд/л и наличии симптомов гипотиреоза проводят пробную терапию левотироксином. Пациенты с уровнем ТТГ более 10 мЕд/л имеют прямые показания к заместительной терапии. Лицам старше 70 лет терапию левотироксином назначают выборочно при наличии симптомов гипотиреоза, уровне ТТГ более 10 мЕд/л или высоком сердечно-сосудистом риске.

Лечение субклинического гипотиреоза левотироксином показано беременным пациенткам, пациенткам, планирующим беременность, а также при бесплодии. В остальных случаях перед назначением заместительной терапии необходимо убедиться в стойком характере повышения уровня ТТГ. Дополнительными аргументами в пользу проведения лечения являются наличие повышенных титров антител к тиреопероксидазе, зоба, дислипидемии, диастолической гипертензии, симптомов гипотиреоза и относительно молодой возраст. «Безусловно, необходимо придерживаться индивидуального подхода при разработке алгоритма лечения каждого пациента с субклиническим гипотиреозом», – подчеркнула профессор.

¹¹ Coppeta L., Di Giampaolo L., Rizza S., et al. Relationship between the night shift work and thyroid disorders: a systematic review and meta-analysis. *Endocr. Regul.* 2020; 54 (1): 64–70.

¹² Pearce S.H.S., Brabant G., Duntas L.H., et al. 2013 ETA Guideline: Management of Subclinical Hypothyroidism. *Eur. Thyroid. J.* 2013; 2 (4): 215–228.

¹³ Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J., Pearce S.H. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. *Arch. Intern. Med.* 2012; 172 (10): 811–817.



Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндокринологии и диабетологии. Объединим совместные усилия в борьбе с диабетом и эндокринными заболеваниями»

При центральном гипотиреозе также проводится заместительная терапия левотироксином. Для контроля эффективности лечения определяют уровень св. Т4. Следует напомнить, что при центральных нарушениях часто отмечается надпочечниковая недостаточность, которую необходимо компенсировать перед проведением заместительной терапии гипотиреоза.

Транзиторный гипотиреоз – короткий эпизод снижения функции щитовидной железы, который может быть результатом подострого и послеродового тиреоидитов. При выявлении этой формы гипотиреоза требуется индивидуальный подход к коррекции уровня ТТГ. Так, абсолютные показания для назначения левотироксина имеются у женщин в послеродовом периоде, при кормлении грудью либо планировании повторной беременности. В других случаях решение о дальнейшей тактике ведения принимается в зависимости от наличия или отсутствия симптомов гипотиреоза. При принятии решения о назначении заместительной терапии левотироксином его доза должна быть достаточной для нормализации уровня ТТГ. Через три – шесть месяцев делается попытка отмены препарата. Контроль уровня ТТГ проводят через четыре – шесть недель после отмены лечения. Длительность гипотиреоза более шести месяцев указывает на высокую вероятность его перехода в перманентный.

Комбинированная терапия левотироксином и лиотиронином показана исключительно при доказанности нарушений периферической конверсии Т4 в Т3. В других случаях преимущества такой терапии не продемонстрированы, поэтому к широкому использованию она не рекомендована. Абсолютными противопоказаниями для назначения комбинированной терапии являются беременность,

К особым группам больных гипотиреозом относятся лица пожилого возраста. В соответствии с клиническими рекомендациями, у пациентов пожилого возраста терапию левотироксином натрия следует начинать с небольших доз с постепенным их повышением под контролем уровня ТТГ. Нормальный уровень ТТГ у лиц старше 65 лет несколько выше, поэтому в качестве целевого может быть выбран более высокий показатель. В популяции пожилых без патологии щитовидной железы 97,5-ый перцентиль ТТГ составляет 7,5 мЕд/л

планирование беременности или нарушение ритма сердца.

Прогноз при гипотиреозе в целом благоприятный.

Пациенты с гипотиреозом нуждаются в динамическом наблюдении с ежегодным контролем уровня ТТГ. Важно помнить, что тактика ведения пациентов с гипотиреозом подразумевает взвешенный подход к выбору дозы левотироксина в соответствии с возрастом пациента, наличием или отсутствием беременности, сопутствующей патологии. Передозировка левотироксином может привести к развитию субклинического тиреотоксикоза. В основном она опасна развитием таких осложнений, как миокардиодистрофия с мерцательной аритмией и синдром остеопении.

Недостаточность дозы левотироксина приводит к увеличению риска развития ишемической болезни сердца, дислипидемии, депрессии, а также нарушению репродуктивной функции у молодых женщин. При правильном применении заместительной терапии левотироксином побочные эффекты не наблюдаются.

В заключение профессор Н.А. Петунина подчеркнула, что монотерапия левотироксином натрия является золотым стандартом заместительной терапии гипотиреоза. Левотироксин натрия отличается высокой эффективностью, биодоступностью, большой период

полувыведения, простота приема и низкая стоимость¹².

Лекарственные формы левотироксина натрия различаются составом вспомогательных веществ, таких как растворители, наполнители, стабилизаторы, консерванты.

Согласно результатам исследования стабильности препаратов левотироксина в условиях искусственного старения (хранение при температуре 40 °С и относительной влажности 75% в течение шести месяцев), у препарата с лактозой быстрее снижалась активность по сравнению с препаратом, содержащим двухосновной фосфат кальция. Так, активность действующего вещества первого через шесть месяцев уменьшилась на 30%, второго – на 15%¹⁴.

Таким образом, для заместительной терапии гипотиреоза препаратом выбора является синтетический левотироксин. L-Тироксин компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» содержит левотироксин натрия, который является синтетическим левовращающим изомером тироксина, идентичным природному тиреоидному гормону, синтезируемому щитовидной железой. В качестве вспомогательного вещества в препарате L-Тироксин использован двухосновной фосфат кальция, что позволяет дольше сохранять его активность и обеспечить лучшую безопасность терапии, особенно у лиц с лактазной недостаточностью. ☺

¹⁴ Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int. J. Pharm. 2003; 264 (1–2): 35–43.